

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

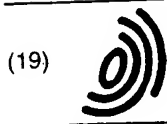
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

B12



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) EP 0 722 136 A2

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(12)

(43) Veröffentlichungstag:
17.07.1996 Patentblatt 1996/29

(51) Int Cl.⁶: G05D 23/19, G05D 19/00,
B01L 7/00

(21) Anmeldenummer: 96100107.0

(22) Anmeldetag: 05.01.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH FR GB LI SE

(72) Erfinder: Schulz, Joachim
06484 Quedlinburg (DE)

(30) Priorität: 12.01.1995 DE 19500654
06.04.1995 DE 19512635

(74) Vertreter: Kagelmann, Manfred, Dipl.-Ing.
Olvenstedter Chaussee 122
D-39130 Magdeburg (DE)

(71) Anmelder: Schulz, Joachim
06484 Quedlinburg (DE)

(54) **Thermoschüttler**

(57) Die Erfindung betrifft eine Metallblockthermostat-Kombination mit einem Schüttler zur Verwendung in Laboratorien für die biochemische, biotechnische und medizinische Forschung sowie bei der Diagnose und auch bei der Qualitätssicherung biotechnischer Produktion, z.B. bei der Herstellung pharmazeutischer Erzeugnisse.

Die Erfindung wird angewandt bei der Analyse kleinster Stoffmengen, oft in Lösung von Volumina im Mikroliterbereich, wie bei der Durchführung von enzymatisch katalysierten Synthese- und Spaltungsreaktionen von hochmolekularen Stoffen, z.B. DNA und Eiweiße, die eine hohe Temperaturpräzision und eine sanfte Durchmischung der Reaktionskomponenten erfordern,

wobei auch eine Schädigung der empfindlichen Enzymmoleküle durch Scherkräfte zu vermeiden ist.

Erfindungsgemäß wird ein linearantrieb Metallblock-Thermostat-Schüttler mit einer Hubmechanik für den Probengefäßeträger so kombiniert, daß damit und mittels einer Programmsteuerung der übliche Ansnippeffekt zur Reaktionsauslösung mechanisch nachahmbar und automatisierbar ist.

Damit ist eine schonende Behandlung d.h. Durchmischung der Proben und Auslösung von Reaktionen rationell möglich.

Durch ein nur kurzzeitiges Herausheben der Probengefäße aus dem Metallblock-Thermostaten auf kurzem Weg wird eine hohe Temperaturkonstanz der Proben gewährleistet.

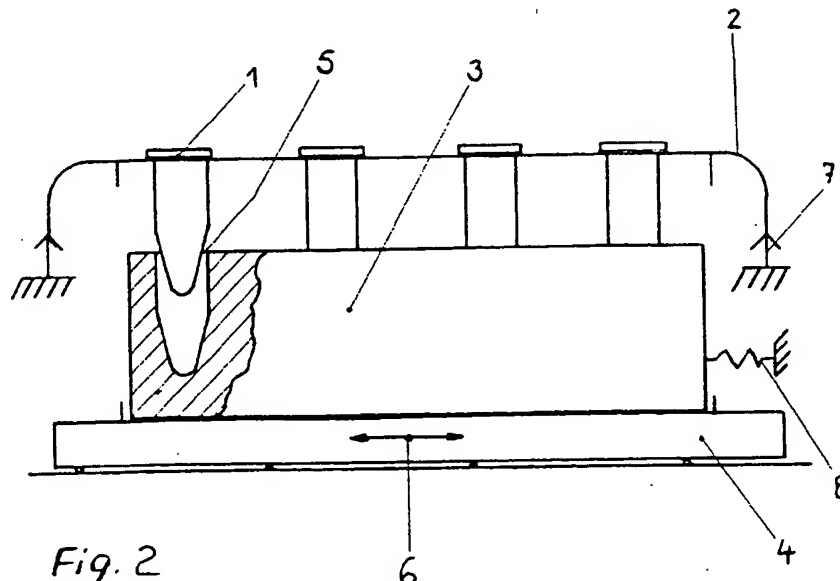


Fig. 2

EP 0 722 136 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Metallblockthermostat-Kombination mit einem Schüttler zur Verwendung in Laboratorien für die biochemische, biotechnologische und medizinische Forschung sowie bei der Diagnose und auch bei der Qualitätssicherung biotechnologischer Produktionen, z.B. bei der Herstellung pharmazeutischer Erzeugnisse.

Die Erfindung wird angewandt bei der Analyse kleinster Stoffmengen, oft in Lösung von Volumina im Mikroliterbereich, wie bei der Durchführung von enzymatisch katalysierten Synthese- und Spaltungsreaktionen von hochmolekularen Stoffen, z.B. DNA und Eiweiße, die eine hohe Temperaturpräzision und eine sanfte Durchmischung der Reaktionskomponenten erfordern, wobei auch eine Schädigung der empfindlichen Enzymmoleküle durch Scherkräfte zu vermeiden ist.

Anwendbar ist die Erfindung auch zur Durchführung langwieriger Lösungsvorgänge und Reaktionen von Salzen und hochmolekularen organischen Substanzen sowie zur Durchführung von Extraktionen im Mikroliterbereich, wo es auf eine langsame kontinuierliche Vermischung von Lösungen mit unterschiedlicher Phasenbildung ankommt, um auch eine Steigerung der Ausbeute zu erreichen.

Bekannt sind Geräte, die Laborprobengefäße mit Inhalt sowohl temperieren als auch schütteln können.

Diese Geräte arbeiten alle nach dem Prinzip eines Kreisschüttlers, womit jedoch im vorgenannten Anwendungsbereich der Erfindung, nämlich im Mikroliterbereich, nur sehr unbefriedigende Durchmischungen von Reaktionskomponenten im Probengefäß realisierbar sind.

Begründet ist dies damit, daß im Mikroliterbereich die Oberflächenspannung der Probenflüssigkeit zu einer Tropfenbildung im Probengefäß führt und sich durch die kontinuierlich kreisende Bewegung ein eingeschwungener, stationärer Zustand einstellt, wodurch der Tropfen, angetrieben von der Zentrifugalkraft, an die Wandung des Probengefäßes gedrückt wird und dort verbleibt. Dabei findet im Inneren der Probenflüssigkeit keine Durchmischung statt.

Mit einer Erhöhung der Schüttelfrequenz lassen sich zwar ab einer gewissen Grenze die Molekularkräfte im Probengefäß überwinden, womit aber die kräftigen, periodisch aufeinanderfolgenden Bewegungsimpulse eine definierte, reproduzierbare Beherrschung des unerwünschten Schereffektes in der Probe verhindern.

Bekannt und üblich ist es in biochemischen und biotechnologischen Laboratorien, die Probengefäße aus dem Metallblockthermostat herauszunehmen und mit den Fingern anzuschneiden, um damit besonders schonend eine Durchmischung der Proben zu bewirken und um damit eine Reaktion auszulösen.

Diese manuelle Methode ist sehr arbeitsaufwendig und deshalb insbesondere bei umfangreichen Ver-

suchsreihen nicht effektiv realisierbar.

Sie führt auch zu einer unzulässig hohen Temperaturdestabilisierung des Probenmaterials.

Problem der Erfindung ist es, einen Schüttler mit beheizbarem Metallblock zur Temperierung und zur Aufnahme von Probengefäßen zu schaffen, der eine sanfte, schonende und wirkungsvolle Durchmischung von empfindlichen hochmolekularen biochemischen Substanzen ermöglicht und insbesondere das Entstehen von schädlichen Abscherkräften an den Molekülen der in den Probengefäßen befindlichen Substanzen vermeidet.

Erfindungsgemäß wird das Problem dadurch gelöst, daß ein Schüttler-Metallblock-Thermostat als elektromechanisch antreibbarer Linearschüttler ausgebildet ist, dessen Hub und dessen Frequenz und dessen Intensität stufenlos einstellbar sind, sowie in Zeitintervallen, in Einzelstoßimpulsen und in der Intensität der Einzelstoßimpulse mittels einer an sich bekannten Programmschaltung manuell oder automatisch steuerbar ist und dessen auf oder über dem Metallblock-Thermostat befindlicher Probengefäßeträger mit den Probengefäßen unabhängig von der Schüttelbeweglichkeit des Metallblock-Thermostaten mechanisch geführt und manuell oder mittels an sich bekannter Programmsteuerung elektrisch anhebbar und in jeder Hubstellung arretierbar ist.

Mittels der Programmsteuerung ist die Hubhöhe und auch die zeitliche Hubfolge sowie die Dauer der Arretierung regelbar. Die horizontalen, linearen Einzelstoßimpulse können bei im Stillstand befindlichem Metallblock-Thermostaten und angehobenen Probengefäßeträger auch auf diesen ausübbar sein.

Die Bohrungen für die Probengefäße im Metallblock-Thermostat des Linearschüttlers können an ihrer Oberkante angefast, gerundet oder mit einem elastischen Kunststoff umrandet sein. Im Stillstand der Schüttelmechanik nimmt der Metallblock-Thermostat eine definierte Mittelstellung zum angehobenen Probengefäßeträger ein, die durch mindestens ein federndes Element elastisch arretierbar sein kann.

Der elektromechanische Antrieb des Linearschüttlers kann insbesondere zur Erzeugung von in ihrer Intensität bzw. ihrer Stoßenergie stufenlos einstellbaren Einzelimpulsen, ein Klopferwerk sein, dessen Klopfer auf den linear beweglichen und linear gefederten Metallblock-Thermostaten oder auf den Probengefäßeträger bei ausgefahrener Hubwerkmechanik linear gleichgerichtet auftrifft.

Die Vorzüge der erfindungsgemäßen Lösung bestehen darin, daß sich mittels in ihrer Stoßenergie genau definierbarer Einzelimpulse sanfte, schonende Reaktionsanstöße auf die empfindlichen hochmolekularen biochemischen Stoffe in den Probengefäßen übertragen lassen.

Der erfindungsgemäße Thermoschüttler erlaubt damit, ein manuelles, mit den Fingern ausgeübtes Anschneiden eines jeden Probengefäßes zu mechanisie-

ren bzw. zu automatisieren und auch die Stoßenergie genau definiert jederzeit reproduzierbar zu machen.

Von Vorteil ist dabei auch, daß durch die Mechanisierung dieses Anschnippvorganges die Probengefäße nur sehr kurzzeitig und auch nur ein sehr kurzes Wegstück sowie nicht einmal vollständig aus den Bohrungen im Metallblock-Thermostaten mit dem Probengefäßträger angehoben werden.

Auf diese Weise wird auch eine Temperaturkonstanz der Proben in den Probengefäßen besser als auf herkömmliche Weise gewährleistet.

Dies bedeutet auch eine höhere Sicherheit bei der Versuchsdurchführung im Labor und eine wesentliche Verbesserung der Effektivität der Forschungsarbeit.

Der erfindungsgemäße Thermoschüttler ist von kompakter Bauart und ist mit einem Bedienpult ausgestattet.

Er erlaubt bei Verwendung einer Prozessorsteuerung für Temperatur, Zeit und Schüttlermechanik sowie für die Probengefäßträgerhubmechanik eine hohe Genauigkeit bei der Reproduzierbarkeit der Betriebsparameter und eine einfache Bedienung.

Die kompakte Bauweise ermöglicht einen leichten Standortwechsel des Gerätes z.B. auch in eine Laminarbox zum Betrieb unter Sterilbedingungen.

Nachstehend wird die Erfindung an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert.

In der Zeichnung ist mit Fig. 1 der Metallblock-Thermostat mit Probengefäßträger und Probengefäßen eines Thermoschüttlers schematisch dargestellt.

Mit Fig. 2 ist in der Zeichnung der Metallblock-Thermostat eines Thermoschüttlers mit angehobenem Probengefäßträger und Probengefäßen dargestellt.

Auf der elektromechanisch angetriebenen Führungsplatte 4 des Thermoschüttlers ist der Metallblock-Thermostat 3 schüttelfest angeordnet. In dem Metallblock-Thermostat 3 befinden sich mit den Probengefäßen 1 gefäßkonforme Bohrungen, hier für konische Eppendorf-Tups.

Bei Stillstand der Schüttelmechanik 6 nimmt der Metallblock-Thermostat 3 eine bestimmte, vom federnden Elementen 8 fixierte Mittelstellung ein, in welcher die Bohrungen im Metallblock-Thermostaten 3 mit den Öffnungen für die Probengefäße 1 im Probengefäßträger 2 fluchten.

Unabhängig von der linear horizontal beweglichen Führungsplatte 4 mit dem darauf befindlichen Metallblock-Thermostat 3 ist über demselben der mittels Probengefäßträgerhubmechanik 7 auf- und abbewegliche Probengefäßträger 2 angeordnet.

Die Hubmechanik 7 ist so gestaltet, daß der Probengefäßträger 2 im völlig abgesenktem Arbeitszustand auf dem Metallblock-Thermostaten 3 aufliegt und mit diesem formschlüssig verbunden ist wobei die Hubmechanik 7 vom Probengefäßträger abgekuppelt ist.

Im angehobenen Arbeitszustand des Probengefäßträgers 2 ist dieser formschlüssig mit der Hubmechanik 7 verbunden und vom Formschluß mit dem Metall-

block-Thermostaten 3 gelöst.

Die Hubbewegungen der Hubmechanik 7 erfolgen bei Stillstand der Schüttelmechanik 6.

Alle Bewegungsabläufe sind mittels Programmschaltung vorwählbar und automatisch steuerbar.

Zur Inbetriebnahme des Thermoschüttlers werden zunächst Probengefäße 1 in Form von konischen Eppendorf-Tups in den Probengefäßträger 2 eingebracht.

Der Probengefäßträger 2 kann sich dabei außerhalb des Thermoschüttlers befinden oder bereits in der Probengefäßträger hubmechanik 7 auf oder über dem Metallblock-Thermostat 3 plaziert sein.

Sobald der Probengefäßträger 2 auf dem Metallblock-Thermostaten 3 aufliegt, ist dieser gegenüber der Probengefäßträgerhubmechanik 7 frei beweglich und mit dem Metallblock-Thermostaten formschlüssig verbunden.

Er führt die Schüttelbewegungen des auf der Führungsplatte 4 befindlichen Metallblock-Thermostaten 3 mit aus.

Mittels einer Programmschaltung lassen sich jetzt die Betriebsparameter, wie Temperierung, Hub, Frequenz und Zeitintervalle für den Schüttelvorgang vorwählen, und der Schüttelvorgang läßt sich danach ausführen.

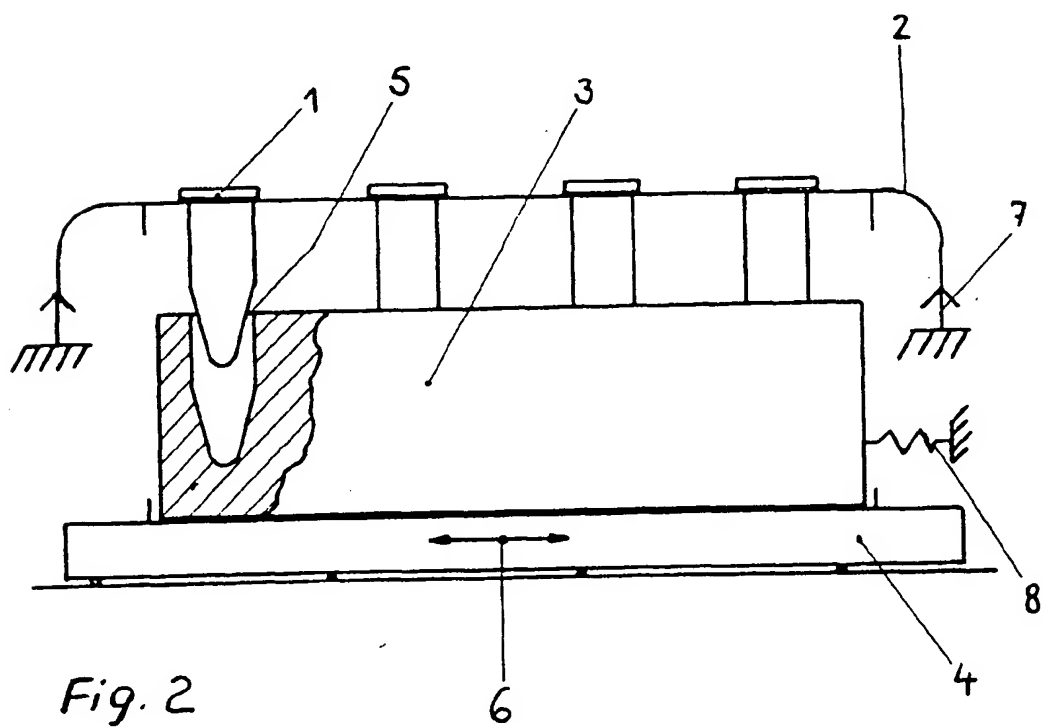
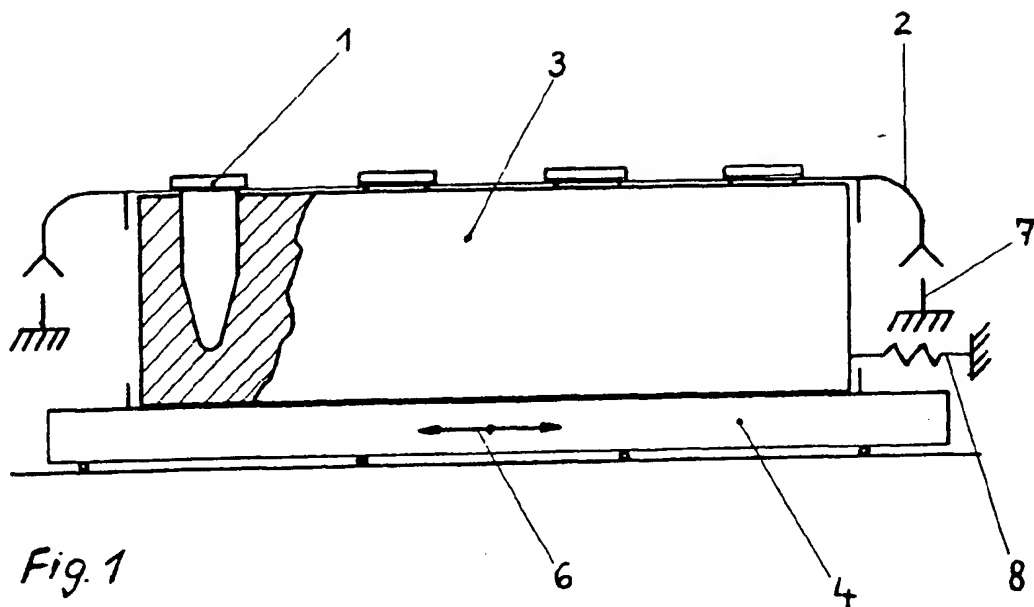
Neben diesem Schüttelprogramm bzw. innerhalb dieses Schüttelprogrammes kann der Programmablauf auch so gewählt werden, daß der Probengefäßträger 2 mit den Probengefäßen 1 bei Stillstand der Schüttelmechanik 6 in Mittelstellung mittels Probengefäßhubmechanik 7 nicht vollständig aus dem Metallblock-Thermostaten 3 herausgehoben wird und in solcher Stellung verbleibt und/oder arretiert wird, so daß sich infolge der konisch geformten Probengefäße 1 zwischen diesen und der Bohrung im Metallblock-Thermostaten ein Ringspalt 5 ausbildet.

Sodann wird ein definierter Einzelstoßimpuls auf den Metallblock-Thermostaten 3 direkt oder auf die Führungsplatte 4 über die Schüttelhubmechanik 6 gegen das federnde Element 8 so ausgelöst, daß die Oberkante der Bohrung im Metallblock-Thermostat 3 die konische Wandung des Probengefäßes 1 kurzzeitig berührt bzw. mitführt und damit einen Anschnippeffekt realisiert.

Mittels dieses Anschnippeffektes wird das manuelle Anschnippen des Probengefäßes 1 mit den Fingern nachgeahmt und damit dieser häufig unverzichtbare Arbeitsgang für eine schonende Reaktionsauslösung bei hochmolekularen, biochemischen Verbindungen mechanisiert und so ausgeführt, daß der Temperaturenabfall in der Probe auf ein Minimum reduziert ist. Durch das kurzfristige Herausheben der Probengefäße aus dem Metallblockthermostaten auf kurzem Weg wird der daraus resultierende Temperaturabfall der Proben minimiert.

Patentansprüche

1. Thermoschüttler, bestehend aus einer Kombination von Schüttler und Metallblock- Thermostat (3) zum Vermischen und Temperieren von Proben in Probengefäßen (1), insbesondere für biochemische Laboratorien, dadurch gekennzeichnet, daß ein Thermoschüttler als elektromechanisch, auch in Einzelimpulsen, antreibbarer Linearschüttler ausgebildet ist, dessen Hub, dessen Schüttelfrequenz und dessen Intensität von Einzelstoßimpulsen stufenlos einstellbar sind, sowie in Zeitintervallen, in Einzelstoßimpulsen und in der Intensität der Einzelstoßimpulse mittels einer an sich bekannten Programmschaltung manuell oder automatisch steuerbar ist und dessen, auf oder über dem Metallblock- Thermostat (3) befindlicher, Probengefäßeträger (2) mit dem Probengefäßen (1) unabhängig von der Schüttelbeweglichkeit des Metallblock- Thermostaten (3) mechanisch geführt und manuell oder mittels an sich bekannter Programmsteuerung elektromechanischer anhebbar und absenkbar ist und in jeder Hubstellung arretierbar ist. 5 10 15 20
2. Thermoschüttler nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die horizontalen linearen Einzelstoßimpulse bei im Stillstand befindlichen Metallblock- Thermostaten (3) und aus dem Metallblock- Thermostaten (3) angehobenen Probengefäßen (1) mittels einer Stoßmechanik auf den Probengefäßeträger ausübbar sein können. 25 30
3. Thermoschüttler nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Hubhöhe des Probengefäßeträgers (2), die zeitliche Hubfolge desselben sowie die Dauer dessen Arretierung mittels Programmsteuerung regelbar ist. 35
4. Thermoschüttler nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Metallblock- Thermostat (3) bei Stillstand der Schüttelmechanik (6) eine definierte, vorzugsweise Mittelstellung einnimmt, in welcher der Metallblock- Thermostat (3) beweglich mittels mindestens einem federnden Element (8) arretierbar ist. 40 45
5. Thermoschüttler nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Bohrungen für die Probengefäße (1) im Metallblock- Thermostat (3) des Linearschüttlers an ihrer Oberkannte angefaßt, gerundet oder mit einem elastischen Kunststoff umrandet sind. 50
6. Thermoschüttler nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die auf den Metallblock- Thermostaten (3) einwirkenden Einzelstoßimpulse von einem in der Schüttlermechanik (6) integrierten Klopfwerk oder elektromagnetisch erzeugt werden. 55





(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(84) Veröffentlichungstag A3:
28.08.1996 Patentblatt 1996/35

(51) Int Cl.⁶: G05D 23/19, G05D 19/00,
B01L 7/00

(43) Veröffentlichungstag A2:
17.07.1996 Patentblatt 1996/29

(21) Anmeldenummer: 96100107.0

(22) Anmeldetag: 05.01.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH FR GB LI SE

(72) Erfinder: Schulz, Joachim
06484 Quedlinburg (DE)

(30) Priorität: 12.01.1995 DE 19500654
06.04.1995 DE 19512635

(74) Vertreter: Kagelmann, Manfred, Dipl.-Ing.
Olvenstedter Chaussee 122
39130 Magdeburg (DE)

(71) Anmelder: Schulz, Joachim
06484 Quedlinburg (DE)

(54) **Thermoschüttler**

(57) Die Erfindung betrifft eine Metallblockthermostat-Kombination mit einem Schüttler zur Verwendung in Laboratorien für die biochemische, biotechnische und medizinische Forschung sowie bei der Diagnose und auch bei der Qualitätssicherung biotechnischer Produktion, z.B. bei der Herstellung pharmazeutischer Erzeugnisse.

Die Erfindung wird angewandt bei der Analyse kleinster Stoffmengen, oft in Lösung von Volumina im Mikroliterbereich, wie bei der Durchführung von enzymatisch katalysierten Synthese- und Spaltungsreaktionen von hochmolekularen Stoffen, z.B. DNA und Eiweiße, die eine hohe Temperaturpräzision und eine sanfte Durchmischung der Reaktionskomponenten erfordern,

wobei auch eine Schädigung der empfindlichen Enzymmoleküle durch Scherkräfte zu vermeiden ist.

Erfindungsgemäß wird ein linearantrieb Metallblock-Thermostat-Schüttler mit einer Hubmechanik für den Probengefäßeträger so kombiniert, daß damit und mittels einer Programmsteuerung der übliche Anschnippeffekt zur Reaktionsauslösung mechanisch nachahmbar und automatisierbar ist.

Damit ist eine schonende Behandlung d.h. Durchmischung der Proben und Auslösung von Reaktionen rationell möglich.

Durch ein nur kurzzeitiges Herausheben der Probengefäße aus dem Metallblock-Thermostaten auf kurzem Weg wird eine hohe Temperaturkonstanz der Proben gewährleistet.

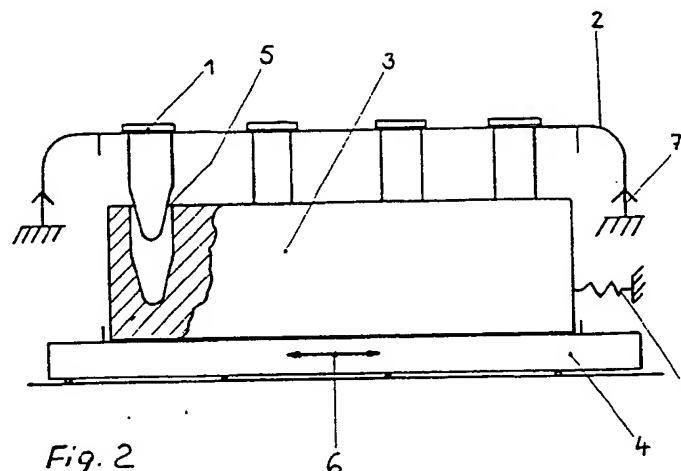


Fig. 2



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 96 10 0107

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CL.6)
A	US-A-5 112 134 (CHOW CALVIN Y H ET AL) 12.Mai 1992 * Zusammenfassung * * Spalte 7, Zeile 35 - Zeile 44 * * Spalte 8, Zeile 28 - Zeile 49; Abbildung 1 *	1	G05D23/19 G05D19/00 B01L7/00
A	DE-A-25 04 269 (SUOVANIEMI OSMO ANTERO) 22.Januar 1976 * Seite 8, Zeile 27 - Seite 10, Zeile 8; Abbildungen 1,1A,4,6 *	1	
A	US-A-3 944 188 (PARKER BERNARD ET AL) 16.März 1976 * Zusammenfassung; Abbildung 1 *	1	
A	US-A-5 229 074 (HEATH WARREN J ET AL) 20.Juli 1993 * Zusammenfassung; Abbildung 1 *	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.CL.6)
			G05D B01L
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 28.Juni 1996	Prüfer Helot, H
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03.92 (P0403)